FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

279

ANNÉE 1962

THÈSE N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gaston STOFFEL

Né le 4 Décembre 1935, à LUXEMBOURG (Grand Duché)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE PAR LE ROSE BENGALE RADIO-ACTIF

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB
8, Rue Casimir Delavigne
PARIS-VI°
1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1962 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Gaston STOFFEL
Né le 4 Décembre 1935 à LUXEMBOURG(Grand Duché)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE PAR LE ROSE BENGALE RADIO-ACTIF

-:-

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales (Beaujon)	SICARD (A)
(Cochin)	QUENU (J)
(Hôtel-Dieu)	PATEL
(Saint-Antoine)	GOSSET (J)
(Salpêtrière)	MOULONGUET (P.)
	CORDIER (G)
	LORTAT-JACOB
	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)	de GAUDART d'ALLAINES(F)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique(Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale(E.Mal)	LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)

		MM.
Gérontologie		BOURLIÈRE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants		CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		GARCIN (R)
Cliniques médicales	(Cochin	BROUET
	(Cochin	JUSTIN-BESANCON(L)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	(Broussais	SOULIE (P)
	(Pitié	DREYFUS (G)
	(St-Antoine	KOURILSKY (R)
	(Boucicaut	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique		de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M)
	(Port-Royal	VARANGOT
	(Foch	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.		LEPAGE
Clinique ophtalmologique		RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire		TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale		MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie		BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile		MICHAUX (L)
Clinique de puériculture		LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)		COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale		DJOURNO (A)
Embryologie		GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		de SEZE
Histologie		VERNE (J)

	MM.
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép.générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G) GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	BUSSER (F) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anasthésiologie	VOURC'H (G)
Bactériologie	NEVOT (A) pr.s.ch. BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) pr.s.ch. POLONOVSKI (J) m.conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p.
Carcinologie	DENOIX (P) MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

	MM.
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J)
Histologie	COUJARD (R) pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J) pr.s.ch. CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V)
Médecine légale	DEROBERT (L) pr.s.ch. HADENGUE (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neurologie	LHERMITTE (F)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P) SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	BRUMPT (L.C) pr.s.ch. CHABAUD (A)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch) DUBOST (Cl) FAUREL (J) FLABEAU (F) GERMAIN (A) LOYGUE (J) MERCADIER PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	PLAS (F)
	RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
	CATINAT (J)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
	LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (F)
	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P)
	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	ABOULKER (P) AMELINE (A) HUGUIER (J) OLIVIER (C) PADOVANI (P) POILLEUX (F) ROUX (M) VERNE (J.M.)	Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M) RAVINA (J) DESVIGNES (P)
		Clinique ophtalmol.	OFFRET (G)
		Clinique oto-rhino-laryng.	MADURO (R)
Clinique médicale	HAGUENEAU (J) pr.s.ch. DOMART (A) PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
		Clinique psychiatrique	BARUK (H)
		Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale ..... ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J)
Secrétaires ..... Mme BEURLAND (H)
Melle CHAINTREUIL (G)
Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque ..... M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur L. de GENNES,

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de
Paris,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui a bien voulu me faire
le très grand honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse.

Ma respectueuse reconnaissance.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE PAR LE ROSE BENGALE RADIO-ACTIF

-:-

- I -

AVANT-PROPOS

-:-

Les fonctions du foie sont multiples : aussi pour les explorer, dispose-t-on de nombreuses méthodes dont les buts sont pour chacune bien précis. Il faut cependant souvent les associer pour réaliser ce que l'on a appelé l'instantané hépatique de routine. Les épreuves fonctionnelles du foie n'ont de valeur que si elles sont bien interprétées par rapport au contexte clinique et à la période de la maladie où elles sont pratiquées; les chiffres exprimés n'ont pas une rigueur mathématique, mais constituent des points de repère au cours de l'évolution. Donc "un bon instantané hépatique doit associer, en proportions judicieuses, des tests dont les défauts aussi bien que les qualités se complètent" (GUY ALBOT).

Certaines épreuves étudient le transit : épreuve de l'ingestion de 200 g d'eau à jeûn, épreuve de la galactosurie provoquée ou test de Bauer-Fiessinger ; d'autres recherchent la qualité du pouvoir de détoxication du foie, c'est l'hippuricurie, c'est surtout l'épreuve à la bromosulfonephtaléine, considérée comme le plus fidèle, le plus sensible et le plus précis des tests d'élimination colorée, qui explore la fonction chromagogue du foie. Parmi les nombreuses techniques proposées, la plus courante est

basée sur l'injection intra-veineuse de 5 mg/kg de poids du corps dose non toxique, et préférable à celle de 2 mg/kg, car elle impose au foie un travail plus considerable et permet ainsi de déceler des atteintes plus discrètes. Le produit est éliminé par le foie, et se retrouve dans la bile après quatre heures chez le sujet normal. Le taux de rétention sanguine est dans ces conditions inférieur à 25 p.cent en 15 minutes, à 5 p. cent en 45 minutes. On pratique parfois un seul dosage après 30 minutes, moment auquel la rétention normale doit être inférieure à 10 p.cent. Cette technique est assez sensible pour représenter l'épreuve de choix dans les cirrhoses au début, les dyspepsies alcooliques, les hépatites frustes anictériques. Par contre dans les ictères par obstruction ou par hépatite, la valeur de l'épreuve est nulle, un obstacle mécanique ou cellulaire à l'excrétion normale de la bile entraînant une rétention élevée du colorant ; pourtant la répétition du test au cours d'hépatites ictérigènes permet une appréciation pronostique, fondée sur les variations du taux de rétention de la BSP.

Par conséquent, toute précieuse qu'elle soit, la technique connaît ses limites. Est-ce pour cette raison que de nouvelles méthodes aient été proposées, utilisant les acquisitions les plus récentes de la radiographie et de la radioactivité ? Il n'y a en tous cas aucune raison pour priver cet important domaine de la pathologie des progrès des explorations biologiques. Un récent travail du Pr. LAMARQUE, de Montpellier, recensait les techniques nouvelles d'exploration du foie : macro- et microradiographie, isotopes. A ce sujet, l'auteur s'exprimait comme suit :

"Les isotopes radio-actifs trouvent actuellement une place encore mineure dans l'exploration du foie. Cependant le métabolisme des phospholipides mérite d'être précisé par le 32 P".

Quelques recherches documentaires nous ont permis de constater qu'à côte de la vitamine B 12 radio-active, on utilisait également 138 Au, et enfin la polyvinylpirrolidone marquée par 131 I, la di-iodofluorescéine marquée également par l'iode radio-actif, et enfin, toute nouvelle venue, que la méthode du Rose Bengale s'était modifiée du fait du marquage du colorant par 131 I.

Nous nous sommes proposé de reunir les éléments de cette nouvelle méthode et d'en faire le sujet de notre thèse. Après un historique de la "gammagraphie" au service de l'hépatologie, nous verrons quelle est la technique de l'épreuve au Rose Bengale radio-actif. Nous en verrons ensuite les résultats expérimentaux et les applications cliniques, encore peu nombreuses, mais, semble-t-il, prometteuses ...

-:-

- II -

HISTORIQUE

-:-

Peut-on utiliser le mot d'Historique lorsqu'il s'agit de remonter à quelques années à peine pour suivre les acquisitions faites dans le domaine des isotopes radio-actifs et de leurs applications cliniques en matière de diagnostics hépatologiques ?

A. CHEVALLIER et ses collaborateurs, en 1954, indiquaient l'intérêt de l'utilisation de la Di-iodofluorescéine marquée par 131 I dans l'étude des altérations de la fonction hépatique chez l'enfant. En cas d'atteinte du foie, la substance marquée persiste beaucoup plus longtemps dans le sang et s'élimine en quantité beaucoup plus élevée par les urines que chez le sujet sain. CHEVALLIER proposait alors, par un emploi sur une plus grande échelle, de déterminer la valeur de cette épreuve comme test de fonctionnement hépatique. En 1959, P. VESIN et R. CATTAN avaient pratiqué une injection intra-veineuse d'une macromolécule, le polyvinylpirrolidone marqué par 131 I dans un cas d'hypoprotéinémie idiopathique avec syndrome spruiforme : le corps marqué était passé en quantité considérable dans l'intestin. Les auteurs pensaient que cette méthode était intéressante dans l'étude des hypoprotéinémies, lorsque le trouble s'explique non pas par une insuffisance de la synthèse hepatique, mais par une déperdition proteique intestinale.

L'or radio-actif 138 Au a été également expérimenté dans l'exploration du foie, en réalisant une radio-isotopographie de la glande. OLLINO, FIANDESIO et de AMBROSI (1958) ont mis au point une méthode de détermination des contours du foie par l'iode radio-actif. L'or colloïdal marqué a des micelles homogènes assez petites pour franchir la barrière pulmonaire après injection intra-veineuse ; il est capté par les eléments histiocytaires du foie dans la proportion de 80 à 90 p.cent. La dose d'or radio-actif de 2 microcuries par kg libère au niveau du foie une quantité d'environ 4 r certainement inoffensive, et ne dépassant pas celle reçue par le foie au cours des examens radiologiques usuels. Par cette méthode on peut confronter le tracé isotopographique et la radiographie standard et préciser les contours de la glande, donc son hypertrophie. Il ne s'agit donc pas d'une exploration fonctionnelle du foie, mais nous avons tenu à montrer cette utilisation particulière et nouvelle des isotopes radio-actifs en pathologie hépatique.

C'est également pour le diagnostic morphologique des lésions que l'on a mis au point et appliqué (FAUVERT) la gammagraphie par l'or radio-actif dans l'étude des lésions hépatiques : une tumeur d'un cm de diamètre peut ainsi être décelée. J. CAROLI, lui, pense que la scintillographie aux corps marqués n'arrive pas à déceler des tumeurs hépatiques d'un diamètre inférieur à 3 cm. Par contre, dans les cirrhoses, J. CAROLI estime que c'est la scintillographie au Rose Bengale qui donne les meilleurs renseignements, et qu'il en est de même dans l'amylose diffuse. Par contre, pour l'hémochromatose, la gammagraphie par 138 Au donne des images meilleures, ainsi que dans les ictères de cause mé-

canique. Les techniques peuvent donner lieu à des erreurs d'interprétation, que l'on évitera en faisant des gammagraphies dans différentes positions, de face, de profil, de dos, et aussi en faisant chez un même malade plusieurs clichés pris à certains intervalles de temps.

Sur le plan fonctionnel, J. CAROLI et DESGREZ réalisent des courbes avec l'or et le Rose Bengale marqués administrés par voie intra-veineuse. Ils vérifient en même temps ce qui se passe dans le sang periphérique en plaçant un second scintillographe dans le voisinage de l'oreille par exemple. Pourtant, il peut y avoir des causes d'erreur si l'epuration dure longtemps. L'essaimage de corps radio-actifs dans la moelle osseuse peut être dangereux, dans les cirrhoses par exemple. Cette radio-activité a d'ailleurs éte utilisée Outre Atlantique pour le traitement d'un cancer des voies biliaires.

o
o o

Après ce bref aperçu de l'emploi des isotopes radio-actifs en pathologie hépatobiliaire, suivons l'évolution des conceptions concernant le seul Rose Bengale, puis de son marquage par 131 I.

Ayant étudié quelque 300 colorants susceptibles d'être éliminés par le foie et donc utilisés dans l'exploration fonctionnelle de la glande, G.D. DELPRAT en 1918 constata que la diiodotetrachlorfluorosceine ou Rose Bengale était excrétée presqu'exclusivement par le foie, et se comportait de même façon dans les diverses espèces animales (Rat, Chien) et chez l'homme.

Dès 1923, DELPRAT publiait une étude de la fonction hépatique par l'élimination du Rose Bengale injecté par voie veineuse chez le Chien ; le taux d'élimination par le sang fut déterminé, et aussi ses modifications en cas de lésion hépatique. L'annee suivante, 1924, parurent les premiers essais en clinique humaine, par DELPRAT, EPSTEIN et KERR ; ils dosèrent la concentration du colorant dans le plasma 4 et 8 minutes après son injection intra-veineuse ; en cas d'atteinte hépatique, l'élimination sanguine du colorant diminuait. Par la suite, le Rose Bengale connut une grande diffusion, grâce en particulier à N. FIESSINGER et WALTER (Soc. Biol. 1926). MENDELOFF en 1949 établit par des expériences sur l'animal que la fluorescence du Rose Bengale injecté dans la veine apparaissait dans les cellules polygonales de la glande, mais non pas dans les cellules de Kupffer.

C'est en 1955 que TAPLIN et MEREDITH introduisirent une nouvelle technique utilisant le Rose Bengale marqué par l'iode radioactif 131 I, ce qui permettait une exploration fonctionnelle nouvelle du foie. 131 I émet un rayonnement gamma, et le produit marqué injecté par voie veineuse, se fixe dans le foie et s'élimine de telle sorte que la radio-activité peut être déterminée extérieurement par la "gammagraphie", plus récemment par scintillographie au niveau de la région de projection cutanée du foie. A la suite de l'injection de Rose Bengale marqué, la radio-activité s'élève rapidement chez les sujets normaux, pour atteindre un pic rapide en 1-2 minutes, puis encore réaliser une légère élévation pendant 10-30 minutes, ensuite la courbe donne un segment en chute, et l'on peut ainsi dresser un hépatogramme normal. Differents types de lésions

hépatiques vont modifier la morphologie de la courbe.

NORDYKE et BLAND en 1958 ont tenté un diagnostic différentiel entre obstruction intra- et extra-hépatique d'après les modifications de la radio-activité mesurée au niveau de la tête, du foie et du quadrant abdominal inférieur après injection intra-veineuse de Rose Bengale marqué par 131 I. Pour ces auteurs, l'obstruction biliaire extra-hépatique est caractérisée par une arrivée tardive du colorant dans l'intestin, alors qu'en cas d'obstruction intra-hépatique, cette arrivée est normale, voire accélérée.

Dans l'intoxication au tétrachlorure de carbone, la fixation du Rose Bengale marqué par le foie du Lapin est moins importante et plus lente que chez le normal (TAPLIN) et l'excrétion est retardée. LOWENSTEIN a analysé l'hépatogramme de 35 sujets normaux et calculé que le demi-temps de fixation et les demi-temps d'excrétion sont en moyenne de 9 et de 92 minutes respectivement ; en cas de cirrhose de Laënnec, ces valeurs ont été de 18 et de 300 minutes respectivement. Des cas de cirrhose biliaire et d'obstruction de la voie principale ont montré un retard de la partie d'excrétion de la courbe d'hépatogramme, le demi-temps d'excrétion atteignant jusqu'à 2.800 minutes.

Citons encore les travaux de CARLBERGER et MEURMAN, étude des modifications de la courbe chez des sujets normaux et dans des affections hépatiques cliniquement contrôlées. Selon la technique de TAPLIN, injection intra-veineuse de 15-25 microcuries de Rose Bengale marqué par 131 I, étude de la région cutanée hépatique par scintillographie, établissement de courbes hépatographiques, les

altérations constatées en cas d'atteinte du foie ont été difficiles à interpréter. Le sommet de la courbe apparaît souvent plus tardivement que normalement.

ARONSEN enfin a publié des travaux expérimentaux, établissant des hépatogrammes chez le Chien avec occlusion de la voie principale, puis retour à la fonction hépatique normale. MEURMAN enfin a publié une très complète étude expérimentale. Les différents auteurs s'accordent à reconnaître que l'épreuve fonctionnelle du foie par Rose Bengale marqué permet de déceler rapidement une atteinte de la glande, sans pouvoir toujours en préciser la nature. Quant au mécanisme par lequel le Rose Bengale est retiré de la circulation sanguine par le foie, il demeure inconnu, ce qui rend difficile l'interprétation de l'épreuve ; de plus, en cas d'occlusion de la voie principale, l'isotope gagne le tractus digestif et s'élimine dans les feces (CARLBERGER 1957).

-:-

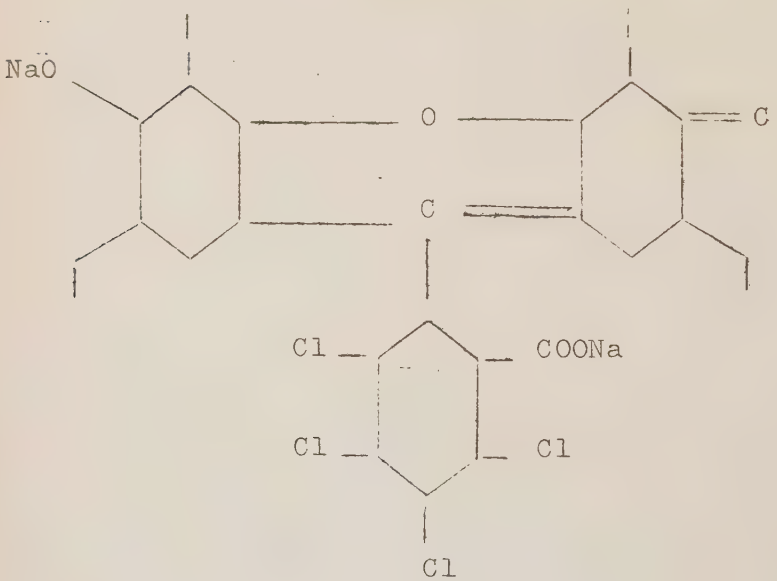
- III -

TECHNIQUE DE L'EPREUVE

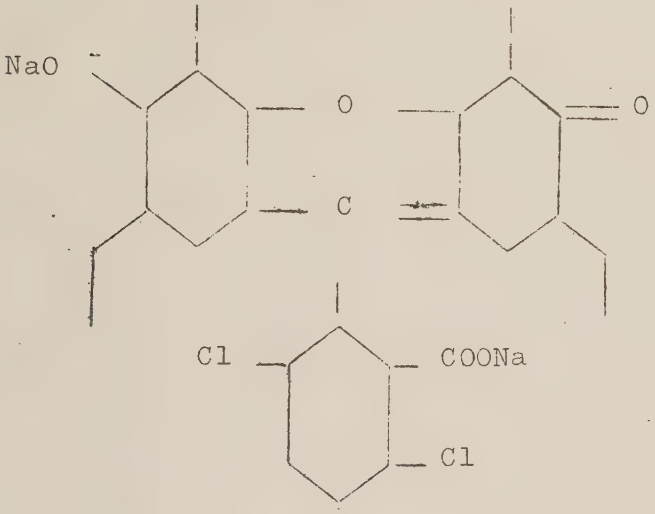
-:-

Chimiquement, le Rose Bengale est le sel sodique ou potassique de la 2,4,5,7-tetraiodo, 3,4,5,6-tetrachlorofluorescéine, de formule : C 20 H 2 05 I 4 C14 Na2 ou K2.

Le sel disodique du Rose Bengale donne la formule développée suivante :



Le Rose Bengale G disodique :



Bien qu'étant un colorant acide, le Rose Bengale a une forte affinité pour le protoplasme microbien, et il a été utilisé comme colorant cytologique dans les examens histologiques. LD 50 chez la Souris se situe entre 300 et 400 mg/kg de poids du corps en solution à 2 ou 3 p.cent.

Le Rose Bengale est marque par 131 I ; la substance radio-active en solution contenant 3 mg de Rose Bengale par millilitre et environ 0,36 millicuries de 131 I par milligramme de substance colorante a été utilisée par MEURMAN en chromatographie sur papier. L'analyse électrophoretique a également montré que le Rose Bengale consiste en plusieurs composants ; mais il semble bien qu'une seule fraction contient au moins les trois quarts de la radio-activité totale, fraction visible en R3 en chromatographie et en S1 en élec-

trophorèse. Il semble probable qu'une très faible quantité d'ions I soit présente dans les préparations radioactives de Rose Bengale.

Une dose traceuse de rose bengale radio-actif a été utilisée pour étudier l'affinité de l'isotope pour les divers composants du sang. ROSENTHAL montre que dissout dans le sérum sanguin, le colorant se fixe solidement sur la protéine (75 p.cent de la radio-activité totale ont été retrouvés dans la fraction albumine, les 25 p.cent restants, dans les fractions globuline). Les hématies ne fixent pas de quantité notable de Rose Bengale radio-actif in vitro, et après trois lavages au sérum physiologique, les globules rouges ne conservent plus que 0,16 p.cent de la radioactivité totale restant dans le tube à essai.

2 p.cent seulement du Rose Bengale marqué par 131 I sont retrouvés au niveau de la bande de l'hémoglobine en électrophorèse. Par conséquent les expériences in vitro montrent que le Rose Bengale 131 I ne possède pas d'affinité nette ni pour les hématies, ni pour l'hémoglobine.

La technique expérimentale de MEURMAN a été la suivante :

Le Rose Bengale a été marqué par 131 I qui émet des rayons gamma et béta de diverses énergies, et qui a une période de 8, 14 jours, ce qui est une propriété heureuse pour l'emploi clinique. Le spectre de rayonnement gamma, la demi-vie, la transmission de rayonnement béta, sont ceux de l'iode radio-actif. Un millicurie de Rose Bengale marqué est dissous dans 1 ml d'eau distillée stérile ; on ajoute du sérum physiologique pour obtenir le volume de 5 ml ce qui donne une solution

propre à l'experimentation et à l'emploi clinique. On emploie un équipement pour la mesure externe du rayonnement gamma à l'aide d'un compteur et d'un scintillographe. Chez l'animal anesthésie, on injecte par voie veineuse entre 0,1 et 0,4 gramme de solution de l'isotope, en une à deux secondes, ce qui donne une quantite de radio-activité entre 5 et 40 millicuries, selon l'âge de l'isotope. La quantité injectée de colorant stable a été chaque fois de 0,5 mg/kg. Une canule est placée dans la voie principale pour recueillir la bile et y mesurer l'excrétion du colorant marqué. En même temps, un scintillographe enregistre la radio-activité émise à la peau au niveau de l'aire hépatique. On peut ainsi etablir un "radio-hepatogramme". Des prelevements de sang sont simultanement pratiqués au cours de l'expérience, qui dure au total de 50 à 180 minutes apres l'injection de Rose Bengale marqué. Finalement l'animal est sacrifié et les organes prélevés. Pour ne retenir que les résultats qui nous intéressent ici, et qui concernent l'excretion de l'isotope dans la bile et sa fixation dans le foie.

L'excretion biliaire de Rose Bengale 131 I débute trois ou quatre minutes aprés l'injection intra-veineuse de l'isotope. A la 180e minute, 81 p.cent de la dose injectée ont eté excrétés dans la bile ; l'étude chromatographique montre que les differents composants du produit injecte sont retrouves dans la bile dans les mêmes proportions qu'initialement.

Chez l'animal sacrifié 50 minutes apres l'injection de Rose Bengale marqué, la radio-activité localisée dans le foie représente environ 30 à 40 p.cent de la dose administrée par voie veineuse ; à la 180e minute, le foie renferme encore 4,4 p.cent de la dose re-

çue. Tout de suite après le foie, c'est l'estomac et son contenu qui fixent le plus d'isotope. A la 180e minute, la radio-activité dans l'urine est d'environ 0,5 p.cent de la dose totale administree.

Chez l'animal soumis à une intoxication aiguë au tétrachlorure de carbone, l'élimination biliaire de l'isotope est tres perturbée pendant les deux premiers jours de l'empoisonnement. Dans certains cas on n'observe plus aucune sécrétion biliaire. Dans la majorité des cas, elle est très réduite ; la courbe d'élimination est anormale du point de vue chronologique, avec sommet atteint plus tardivement, et descente également plus lente que normalement. La fixation renale est augmentee lors de ces éliminations anormales.

MEURMAN a pratiqué le test chez des animaux avec obstruction biliaire expérimentale. Une stase biliaire d'une demi-heure entraîne une disparition rapide de l'isotope du sang dans les 15-20 minutes qui suivent l'injection. Puis la radio-activite augmente lentement, atteint son maximum entre la 100e et la 150e minute, puis la courbe décline selon un taux exponentiel. Si l'occlusion choledocienne est de plus de quatre heures, le Rose Bengale 131 I disparaît lentement du sang, la fixation de l'isotope par le foie est diminuee et retardee. Il semble problable que le colorant marqué pénètre dans le système lymphatique du foie en cas d'obstruction biliaire. Au lieu d'être éliminé par la bile, le Rose Bengale peut passer dans la circulation lymphatique.

Les autoradiographies chez l'animal ayant reçu l'isotope par voie veineuse montrent que dans les conditions normales, la radio-activité se concentre dans la region centro-

lobulaire. Cinq minutes après l'injection, les canalicules biliaires presentent de la radio-activité, puis celle-ci augmente au niveau du tractus intestinal, par suite du passage d'une bile marquée. En cas d'intoxication au C Cl4, le Rose Bengale hepatique se concentre dans la zone de necrose centrolobulaire, alors que les cellules parenchymateuses de la région périportale semblent avoir perdu leur pouvoir de fixation de l'isotope, au moins pendant la phase aiguë de l'intoxication ; puis cette capacité de fixation réapparaît après le debut de la régénérescence du foie. Après 15-24 heures d'occlusion cholédocienne, les autoradiogrammes hépatiques montrent une reprise de l'activité lobulaire.

°°°

R.A. NORDYKE et W.H. BLAHD viennent de publier les résultats qu'ils ont obtenus chez l'homme par l'épreuve fonctionnelle au Rose Bengale radio-actif. Leur technique est la suivante :

les malades sont à jeûn, et installés en decubitus, en position confortable. On place un scintillographe du type de ceux utilisés en autoradiographie thyroïdienne, à la partie latérale droite de la tête, centré sur l'oreille. Après avoir pris un enregistrement de base, on injecte par voie intra-veineuse l'équivalent de 10 à 25 microcuries d'iode radioactif marquant le Rose Bengale, dans 2 à 5 millilitres de solution de chlorure de sodium isotonique, contenant 0,1 à 1 mg de Rose Bengale non radio-actif. Les comptes initiaux sont environ 10 fois les valeurs de base enregistrées au préalable. Puis on enregistre les

taux de coups avec une échelle standard, toutes les quelques minutes pendant 25 minutes. Les chiffres nets par minute sont marqués et l'on trace la courbe passant par ces points.

Des comparaisons ont ete faites par NORDYKE et BLAHD entre les résultats obtenus par le Rose Bengale marqué et le test de la bromosulfophtaléine, cela dans différents états pathologiques du foie. On a pu ainsi constater une bonne correspondance des réponses des deux épreuves, toutes deux indiquant approximativement le même degré de dysfonction de la glande hépatique. Il existe cependant des cas dans lesquels le résultat d'un des tests est anormal, alors que la reponse de l'autre reste dans les limites de la normale.

Nous allons maintenant voir les resultats de l'epreuve au Rose Bengale marqué par 131 I chez l'homme dans les conditions normales, puis en présence d'une perturbation fonctionnelle du foie.

-:-

- IV -
APPLICATIONS CLINIQUES

-:-

En clinique humaine, NORDYKE a compare la radioactivite au niveau de la tête et au niveau d'échantillons de sang prélevés simultanément à la suite de l'injection intraveineuse de 25 microcuries de Rose Bengale radioactif chez un malade ictérique et chez un sujet normal du point de vue hepatique. Les taux de disparition de la radio-activite ont d'abord été parallèles pour les deux sujets; mais à partir de la 20e minute, des différences sont apparues. Chez les sujets normaux l'activité radio-active tombe rapidement, puis ensuite pendant 20 minutes cette chute se ralentit après quoi la courbe devient graduellement plate. La disparition du sang se situe normalement entre 39 et 51 p.cent à la 20e minute.

°°°

Des déterminations ont été faites en série chez des malades ictériques , par hepatite virale. Des tests repetes en serie ont montré une rapide amélioration du taux de disparition du colorant du sang.

105 malades atteints d'affections hepatiques

diverses ont été comparés, pour les réponses du test au Rose Bengale radio-actif, à des malades indemnes du point de vue de la fonction du foie. Plusieurs epreuves au Rose Bengale marqué ont été pratiquées, ainsi que d'autres modes d'exploration fonctionnelle.

A 25 minutes, le taux d'élimination du colorant radio-actif a été comparé aux résultats de la sulfobromophtaléine. Ces essais ont éte faits chez des alcooliques, des malades atteintes d'hépatite chronique, d'hepatite virale ancienne, de cirrhose du foie, d'abcès amibien du foie, d'hyperthyroïdisme, de maladie de Hodgkin, de dégénérescence hépatolenticulaire, de défaillance cardiaque congestive.

Chez les éthyliques sans signes physiques de cirrhose de Laënnec, les résultats de l'epreuve au Rose Bengale marqué ont été dans les limites normales dans environ 50 p.cent des cas.

Chez les alcooliques avec cirrhose de Laënnec, et souvent diagnostic porté sur ponction-biopsie du foie, le taux de disparition du colorant marqué à 25 minutes a varié entre 48 et 96 p.cent, au lieu du chiffre normal de 40 à 50 p.cent.

Dans la lithiase biliaire de la voie principale, confirmée ultérieurement à l'intervention, qu'il s'agisse de calculs mobiles ou enclavés, le test a donné des résultats variant entre 53 p.cent et 87 p.cent ; les chiffres les plus éleves ayant ete obtenus chez des lithiasiques icteriques.

Des malades présentant une obstruction biliaire choledocienne par tumeur avec clinique-

ment une obstruction totale per - sistant depuis plusieurs semaines, ont donne des réponses au test au Rose Bengale marqué de l'ordre de 85 p.cent. Et en dépit d'un ictère remontant déjà à plusieurs semaines, les épreuves en série n'ont pas montré de modifications nettes. Sur les 16 malades avec obstruction tumorale des voies biliaires, le seul qui ait donné des valeurs supérieures à 90 p.cent a été un sujet porteur d'un cancer de la tête du pancreas, avec obstruction complète de la voie principale. Les résultats de la première épreuve, 17 jours après le début de l'ictère, ayant été de 84 p.cent ; à la seconde épreuve, au 31e jour, 84 p.cent encore, et la troisième épreuve faite au 37e jour, les résultats étaient à 86 p.cent ; enfin c'est la cinquième épreuve, au 51e jour, alors que le malade présentait une fièvre à 38°8 pour surinfection respiratoire qui a donné 92 p.cent.

o°o

Les épreuves d'élimination colorée, utilisant le Rose Bengale ou la bromosulfophtaléine, ont montré leur parfait parallélisme avec l'état de la fonction hépatique dans de vastes séries d'états pathologiques. Ces colorants sont élimines du sang par les cellules polygonales du foie, et sont ensuite excrétées par le tractus biliaire dans l'intestin. Ces tests se sont montrés en particulier des indicateurs très sensibles dans les dysfonctions hépatiques limites. Pourtant la valeur du Rose Bengale et de la sulfobromophtaléine est limitée en hépatologie lorsqu'il n'y a pas d'ictère, car si l'ictère est présent, il se pose alors des problèmes colorimétriques,

et de fortes doses de colorant risqueraient de léser un foie déjà atteint.

C'est pourquoi l'introduction du Rose Bengale marqué par 131 I permet de mieux aborder et résoudre ces problèmes. La détection des modifications des concentrations du colorant dépend ici plus de la radio-activité que de la coloration. On peut donc obtenir des résultats valables dans toute la gamme des affections du foie, et en dépit d'un ictère même foncé. Les quantités de colorant, les doses de radio-activité sont minimes, ce qui autorise les épreuves renouvelees ; sans risques pour le malade, même s'il existe une obstruction biliaire complète.

On a parfois aussi comparé d'une part les courbes d'élimination, d'autre part le scintillogramme hépatique. Ainsi on confronte les pourcentages de fixation et ceux d'excrétion. Mais sauf l'appréciation de la dysfonction hépatique, cette méthode double a souvent échoué, du fait des problèmes posés par l'autoradiographie par scintillographe au niveau de l'aire cutanée de projection hépatique. En effet, l'autoradiographie résulte de très nombreux phénomènes à ce niveau, fixation du colorant par les cellules polygonales, mais aussi circulation vers le foie, taux de concentration du colorant dans le sang du foie et des tissus avoisinants ; accumulation du colorant dans les canaux biliaires, dans la vésicule biliaire, enfin, excretion du colorant marqué par l'intestin. Toute modification dans la position du scintillographe va modifier la morphologie de la courbe, de même que tout mouvement du corps et de l'organe.

C'est pourquoi NORDYKE et BLAHD ont préféré placer l'enregistreur de scintillations au

niveau de la tête, c'est-à-dire loin de la région hepatique, et au-dessus d'elle, et aussi en-dessous, à la partie inférieure de l'abdomen. L'enregistrement des coups au niveau de la tête donne le taux de disparition du colorant hors du sang, donc l'introduction de celui-ci dans le foie, ce qui représente une fonction surtout des cellules polygonales. L'enregistrement à la partie inférieure de l'abdomen, au-dessous du foie, traduit la sortie du colorant du tractus biliaire, dans l'intestin, ce qui est surtout la fonction de perméabilité des voies biliaires. NORDYKE et BLAHD pensent que par le simple expédient de s'écarter du foie, ils sont à même de déterminer la capacité de l'organe à retirer le colorant du sang, d'une part, et la capacité des voies biliaires à faire passer ce colorant dans l'intestin, d'autre part. Pour obtenir le taux de disparition du colorant du sang par la methode du compteur externe sur une zone de circulation sanguine, divers essais ont été faits à différents niveaux du corps. Le côté lateral de la tête a été choisi comme le plus apte parce qu'il contient une circulation sanguine riche et stable à distance des taux variables et importants de la région abdominale. Au niveau de la tête il y a le minimum de mouvements et du corps et des organes ce qui donne une courbe lisse, reproduisible, qui correspond parfaitement au taux de disparition du colorant du sang tel qu'il est défini par l'examen des échantillons de sang prélevés.

Les valeurs normales sont établies quantitativement en comparant les taux d'activité à 20 et 5 minutes en pourcentage. D'après l'observation de nombreuses courbes ainsi obtenues, 5 minutes paraît être le meilleur temps comme point de comparaison, le mélange du colorant avec le sang étant bien réalisé.

La courbe se poursuit en une ligne droite pendant les 20 minutes suivantes, par conséquent le point de comparaison pourrait theoriquement être pris en tout point le long de la ligne jusqu'à 20 minutes. Chez les malades non ictériques, la courbe tombe rapidement, la comparaison 5 /15 minutes sera satisfaisante pour ces malades, et abrégera le temps de l'épreuve. Cependant comme toute atteinte du foie en augmentant, rendra la courbe plus horizontale, la comparaison des deux moments sera plus nette si le second point est situé plus tardivement sur la courbe : c'est pourquoi on a choisi d'établir le pourcentage des points 5 et 20 minutes. L'ingestion d'aliments modifie distinctement la fonction hépatobiliaire. Le taux de disparition du Rose Bengale radio-actif du sang est généralement diminue apres l'ingestion d'aliments. On se retrouve donc dans des conditions plus constantes en operant chez le malade à jeûn.

Dans les dysfonctions hepatiques limites et moderées, sans ictère, les doses traceuses de Rose Bengale radio-actif et l'épreuve standard à la sulfobromophtaleine semblent de même valeur pour objectiver des anomalies.

Chez les sujets atteints d'hépatite chronique, d'éthylisme, de cirrhose de Laënnec stabilisée, lés résultats sont essentiellement les mêmes, bien que chaque épreuve prise isolément apparaisse plus sensible chez certains malades. Il est interessant de noter que dans des tests en serie, chez les malades atteints d'hepatite virale, l'épreuve du Rose Bengale marque redevient normale avant celle de la sulfobromophtaléine. Actuellement il est encore impossible de preciser si l'une ou l'autre de ces épreuves est particulièrement en rapport avec la veritable fonction des cellules polygonales.

Le Rose Bengale marqué paraît avoir un intérêt limité encore que net dans le diagnostic différentiel des ictères. Les résultats différentiels les meilleurs sont ceux qui dérivent des épreuves en série. Comme la variable principale est la fonction des cellules polygonales, le test représente une methode de comparaison directe au cours de toute l'evolution de la maladie. Dans le cas de l'hepatite virale, des modifications rapides, en quelques jours, généralement dans le sens de l'amélioration, sont regulièrement observées. De telles modifications permettent d'exclure les obstructions extra-hépatiques de la voie principale, la cirrhose de Laënnec et, dans la plupart des cas, les calculs cholédociens enclavés avec ictère. Il est cependant possible qu'un calcul non obstruant, puisse donner les mêmes résultats.

La seconde aide dans le diagnostic différentiel des ictères provient de l'observation selon laquelle les malades ayant une obstruction tumorale complète de la voie principale présentent un dysfonctionnement des cellules polygonales de l'ordre de 85 p.cent. Ensuite, il ne semble plus y avoir de nouvelle détérioration de la fonction, au moins pendant les sept premières semaines de l'évolution de l'ictère. Par ailleurs, chez 12 malades atteints d'hépatite virale ou de cirrhose de Laënnec, NORDYKE et BLAHD ont obtenu des résultats supérieurs à 90 p.cent. Le seul cas d'obstruction biliaire extra-hépatique avec une valeur de plus de 90 p.cent a concerné un malade hyperthermique au moment de l'examen. Or, la fièvre abaisse la fonction des cellules polygonales, ce qui a été établi avec l'epreuve au sulfobromophtaléine. On peut donc penser que l'élévation thermique a contribue ici à perturber l'élimination colorée. En l'absence de toute fièvre nette, on peut admettre

qu'une valeur superieure à 90 p.cent permet de penser avec beaucoup de probabilité à l'existence d'une lésion intra-hépatique, et surtout d'une hépatite à virus ou d'une cirrhose de Laënnec gravement décompensée.

o
o o

Ainsi, le taux de disparition du colorant Rose Bengale radio-actif hors du sang, et déterminé par la simple méthode de compteur placé au niveau de la tête, fournit un test sensible de la fonction hépatique. Dans l'estimation des dysfonctions hépatiques moyennes ou limites, on peut associer à cette épreuve celle de la sulfobromophtaléine. On peut aussi ne recourir alors qu'à cette dernière. Les taux de colorant sont avec la technique du Rose Bengale marqué, davantage établis sur la radio-activité que sur la colorimétrie : on peut donc utiliser la methode sans risque, à faible dose de colorant, même dans les cas où il existe un ictère, ce qui permet d'étendre les indications des épreuves d'élimination de colorant à tous les cas d'atteintes du foie. Des épreuves répétées et multiples ont pu être pratiquées sans risques chez un même malade, même en présence d'une obstruction complète des voies biliaires. Le test peut être utilisé en série pour suivre l'évolution d'une affection chronique ou aiguë du foie quelle qu'en soit la gravité. C'est enfin un moyen adjuvant utile dans le diagnostic différentiel des ictères.

J. CAROLI et ses collaborateurs ont récemment souligné l'intérêt du Rose Bengale radioactif dans l'exploration fonctionnelle du foie. Il faut donc souhaiter que la méthode s'étende davantage et entre dans l'arsenal diagnostique de l'hepatologie.

- V -

CONCLUSIONS

-:-

I - Dans l'exploration de la fonction hépatique, des épreuves sont fondées sur la proportion et la rapidité de l'élimination d'un colorant injecté dans la veine. L'épreuve au Rose Bengale, l'épreuve a la sulfobromophtaléine, fournissent en hépatologie de très précieux renseignements sur l'état fonctionnel de la glande, sur ses modifications au cours de l'évolution d'une affection, hépatite virale, cirrhose, éthylisme, obstruction lithiasique ou tumorale.

II - Mais ces épreuves connaissent des limites, et en particulier en cas d'ictère, les méthodes colorimétriques deviennent d'application difficile ; elles nécessitent alors de fortes doses de colorant, ce qui peut être nuisible pour une glande hepatique deja atteinte.

III - L'idée de marquer par l'iode radio- actif le Rose Bengale a permis ces dernières années de mettre au point de nouvelles techniques d'exploration fonctionnelle du foie, basées sur la mesure de la radio-activité du sang, de l'aire hépatique, en utilisant des scintillographes et en dressant des autoradiographies. Pourtant une methode très récen-

te se base sur la radio-activité du sang circulant au niveau de la face latérale droite de la tête, les déterminations de radio-activité au niveau du foie étant altérées par des influences contingentes.

IV - Divers auteurs ont pu déjà appliquer la méthode à l'exploration fonctionnelle du foie dans differents états hépatologiques, cirrhose alcoolique ou non, lithiase, obstruction de la voie principale, par calcul, par tumeur ; mais surtout c'est dans le diagnostic différentiel des ictères que l'épreuve au Rose Bengale marqué semble combler une lacune, alors que dans les atteintes limites et moyennes de la fonction hépatique, le test à la sulfobromophtaléine conserve tous ses droits. La comparaison des deux épreuves, SBP et Rose Bengale marqué, paraît rendre des services dans les cas difficiles.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : de GENNES

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : J. ROCHE

- VI -

BIBLIOGRAPHIE

-:-

G. ALBOT, C.S. SCHLUMBERGER
Technique du Red colloïdal test au rouge cerol. Reaction de l'hépatite mésenchymateuse évolutive.
Presse Méd. LXIII page 1518 9 nov. 1955

W.H. BLAHD, R.A. NORDYKE
Blood disappearance of radioactive Rose Bengal : rapid simple test of liver function.
Clin. Resp. Proc. V page 40, janvier 1957

J. CAROLI, M. ALLIOT
Les tests de dysfonctionnement hépatique par éliminations colorées.
Assoc. Etudes physio-pathol. Foie n°11, 1950

J. CAROLI, RENAULT, JAMMET
Gammagraphie aux corps marqués et laparophotographie. Indications respectives dans le diagnostic des maladies hepato-biliaires.
Soc. Nat. Gastro-Enterol. 12 juin 1961

J. CAROLI, KELLERSOHN, RAYNAUD, DESGREZ
Epreuves dynamiques au rose bengale marqué. Valeur diagnostique.
Soc. Nat. Gastro-Enterol. 12 juin 1961

A. CHEVALLIER, Ch. LAUSECKER, R. SACREZ, C. BURG
L'utilisation de la Di-iodofluoresceine marquée à l'I 131 dans l'étude des alterations de la fonction hépatique chez l'enfant.
Soc. Pediat. Est 4 déc. 1954

E.M. COHN, J. ZAGERMAN, D.M.S. KLAROFF
Use of radioactive rose Bengal as test in differential diagnosis of jaundice.
Amer. Journ. Gastroenterol. XXVIII pages 621-28 decembre 1957

R. FAUVERT, LEVRO
Contribution de la gammagraphie par l'or radioactif au diagnostic morphologique des lésions hépatiques.
Soc. Gastro-Entérol. 12 juin 1961

G.B. GLASS
Assimilation intestinale et mise en dépôt hépatique de la vitamine B12 radioactive.
Soc. Fse Therapeut. 16 fév. 1955

M. GODLEWSKI, M. PELISSIER, et coll.
Les techniques d'exploration du foie par la macro et la microphotographie et par les isotopes radioactifs.
Soc. Gastro-Entérol. Littoral Méditer. mars 1955

J.M. LOWENSTEIN
Radioactive Rose Bengal test as quantitative measure of liver function.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. XCIII
pages 377-378 nov. 1956

L. MEURMAN
Distribution et destinée du Rose Bengale I 131 injecté.
Acta Med. Scand. suppl. 354 vol.CLXVII
pages 1-85 1960

R.A. NORDYKE, W.H. BLAHD
Blood disappearance of radioactive rose bengal. Rapid simple test of liver function.
Journ. Amer. Med. Assoc. CLXX
pages 1159-1164 4 juillet 1959

POLLINO, D. FIANDESIO, C. de AMBROSI, A. LAVARINO
Radio-isotopographie du foie avec de l'or radioactif.
Minerva Medica XLIX pages 3193-3199
1958

A.M. SNELL, S.F. THOMAS, G.W. REIMER, M. Mac CORMIC
Uptake and excretion of radiiodinated Rose Bengal in liver disease.
Gastroenterologia LXXXVI pages 430-436
1956

G.V. TAPLIN, O.M. MEREDITH jr
Radioactive (I^{131}-tagged) Rose Bengal uptake excretion test for liver function using external gamma-ray scintillation counting techniques.
Journ. Labo. Clin. Med. XLV pages 665-678, mai 1955

M. TUBIANA
Notions pratiques sur les isotopes.
Presse Méd. LXVIII pages 1135-1138
11 juin 1960

P. VESIN, H. RENAULT, R. CATTAN
L'hypoprotéinémie idiopathique. Etude de son mécanisme par le test au polyvinylpirrolidone I 131
Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris
6 mai 1959

J. ZEROLO
Epreuves fonctionnelles hépatiques.
Presse Méd. LX pages 181-182,
9 fevrier 1952.

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

Pages

I - Avant-Propos 13

II- Historique 16

III - Technique de l'épreuve 22

IV - Applications techniques 29

V - Conclusions 37

VI - Bibliographie 39

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

-:-